

Рання діагностика уражень гепатобіліарної системи при муковісцидозі в дітей

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(4):277-282 doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1600

Резюме. Актуальність. Збільшення тривалості життя хворих на муковісцидоз сприяє формуванню тяжкої патології гепатобіліарної системи, призводячи до розвитку біліарного цирозу з летальним кінцем. Метою дослідження було поглиблене вивчення клінічних особливостей ураження печінки, пошук методів раннього виявлення і визначення ступеня його тяжкості. **Матеріали та методи.** Обстежено 108 хворих на муковісцидоз дітей віком 0–17 років. Стадія фіброзу визначалася за допомогою транз'єнтної еластографії на апараті FibroScan®502 (Echosens, Франція). Вивчалася активність ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза, лактатдегідрогеназа-5), ультразвукових параметрів печінки на різних стадіях фіброзу печінки. **Результати.** У 29,6 % хворих на муковісцидоз дітей визначалися фібротичні зміни паренхіми печінки різного ступеня вираженості (коливання медіани еластичності печінки становили від 5,9 до 49,0 кПа), з них у половини дітей (14,8 %) виявлено цироз печінки. Встановлено залежність підвищення активності лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази-5 і збільшення лівої частки печінки, зменшення коефіцієнта k — співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки від ступеня фіброзу F1-F4 ($p < 0,05$). **Висновки.** Рання діагностика ураження гепатобіліарної системи при муковісцидозі в дітей полягає у визначенні підвищеної активності лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази-5, змін ультразвукових параметрів печінки й уточненні ступеня фіброзу печінки за допомогою транз'єнтної еластографії FibroScan за шкалою METAVIR. Вік хворої на муковісцидоз дитини понад 6 років, чоловіча стать і наявність у генотипі делеції $\Delta F508$ визначають високу ймовірність ураження гепатобіліарної системи.

Ключові слова: діти; муковісцидоз; гепатобіліарна система; фіброз печінки; цироз

Вступ

Муковісцидоз (МВ), або кістозний фіброз (Cystic Fibrosis) — найбільш поширене серед народів європейської раси моногенне автосомно-рецесивне захворювання обміну речовин, яке характеризується прогресивним перебігом, порушенням життєво важливих функцій організму, раннім формуванням ускладнень, ранньою інвалідизацією дітей і високим рівнем смертності [1]. Щорічно в Україні народжується близько 300 хворих на МВ, частота гетерозиготних носіїв гена МВ в популяції становить 5 %. Останніми десятиріччями завдяки кращому розумінню патогенезу, вдосконаленню діагностики й лікувально-реабілітаційних заходів значно зросла середня тривалість життя хворих на МВ: з 5

років у 1970 р. до 24 років в Україні та понад 45 років у 2016 році в країнах Західної Європи [1–3].

Встановлено, що збільшення тривалості життя хворих на МВ сприяє формуванню тяжкої патології гепатобіліарної системи, призводячи до розвитку біліарного цирозу з летальним кінцем [2–5]. У літературі є повідомлення про високу частоту ураження печінки при МВ (від 20 до 80 %) з характерним малосимптомним перебігом [5, 6]. На особливу увагу заслуговують дані про те, що клінічні прояви біліарних порушень виникали в стадії сформованого цирозу і свідчили про пізню діагностику патології жовчовидільної системи [4, 7]. Існує судження про зв'язок гепатомегалії з тяжкістю гістологічних змін у печінці [5, 8]. З цих пози-

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Циунчик Юлія Геннадівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії, Одеський національний медичний університет, Валиховський пров., 2, м. Одеса, 65026, Україна; e-mail: tsyunchyk@yahoo.com; тел.: +38(050)3335888

For correspondence: Yuliia Tsyunchyk, MD, Associate Professor, Department of family medicine and polyclinic therapy, Odesa National Medical University, Valikhovskiy Lane, 2, Odesa, 65026, Ukraine; e-mail: tsyunchyk@yahoo.com; tel. +38(050)3335888

Full list of authors information is available at the end of the article.

цій актуальним є визначення особливостей ураження гепатобіліарної системи при МВ, розробка критеріїв виявлення патологічних порушень на ранніх стадіях розвитку процесу. Необхідність проведення таких досліджень підтверджена в роботах низки авторів [8–13]. Дискутабельним залишається питання про закономірності формування біліарної патології при МВ: відзначається висока частота ураження печінки в осіб чоловічої статі, існують протилежні точки зору щодо зв'язку ураження печінки з мутаціями гена МВ [5–8].

Наведені дані дають основу для поглибленого вивчення клінічних особливостей ураження гепатобіліарної системи при МВ, пошуку адекватних методів раннього виявлення і визначення ступеня його тяжкості. Подальші перспективи вдосконалення лікувальних комплексів пов'язані з розробкою методів запобігання прогресуванню патологічного процесу в печінці, що дозволить продовжити життя хворих на МВ при поліпшенні її якості.

Мета дослідження: розробка й наукове обґрунтування ранньої діагностики ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей.

Матеріали та методи

За період 2010–2020 років у Центрі муковісцидозу на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні було обстежено 108 хворих на МВ дітей віком від 0 до 17 років. Дослідження здійснювалося відповідно до положень GCP (Good Clinical Practice), Гельсінської декларації (1964, зі змінами 2013 року), було схвалено локальним біоетичним комітетом лікарні. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів). Критерії включення в дослідження: МВ; вік пацієнтів від 0 до 17 років; відсутність інших хронічних супутніх захворювань; інформована згода батьків і дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання; відсутність згоди батьків і/або дитини на участь у дослідженні.

У всіх пацієнтів використовували традиційні клінічні методи обстеження, вивчали результати загальних клінічних лабораторних і біохімічних досліджень крові, сечі й калу, проводили ультразвукову діагностику органів черевної порожнини, езофагогастроудоденоскопію, потову пробу зі стимулюванням потовиділення електрофорезом з пілокарпіном. Вивчалася активність сироваткових ферментних маркерів гепатобіліарної патології: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лактатдегідрогенази-5 (ЛДГ-5). Функціональний стан гепатоцитів оцінювався за даними ультразвукового сканування біліарного тракту з використанням доплерівських датчиків, радіоізотопної гепатосцинтиграфії з міченим колоїдом ^{99m}Tc , транз'єнтної еластографії на апараті FibroScan[®]502 (Echosens, Paris, France). Еластографія, яка використовує коливання низької частоти, що генеруються ультразвуковим перетворювальним датчиком, дозволила отримати кількісну оцінку еластичності печінки в кілопаскалях (кПа) і визначити стадію

фіброзу за шкалою METAVIR (показник еластичності печінки $\leq 5,8$ кПа відповідав відсутності фіброзу (F0), $5,9\text{--}7,0$ кПа — фіброзу F1, $7,1\text{--}9,4$ кПа — фіброзу F2, $9,5\text{--}12,5$ кПа — фіброзу F3, $> 12,5$ кПа — фіброзу F4, або цирозу печінки) [14, 15]. Пункційна біопсія печінки не застосовувалася через інвазивність і високий ризик розвитку ускладнень.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США) та інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Для перевірки статистичних гіпотез про відмінності відносних частот у двох незалежних вибірках використовували визначення відношення шансів і досягнутий рівень значущості (p). Для оцінки вірогідності розбіжностей між порівнюваними вибірками використовувалися критерій Стюдента і непараметричний критерій Смирнова. Отримані розбіжності вважалися невинуватливими при вірогідності $p < 0,05$. Для визначення взаємозв'язків між вивченими біохімічними, ультразвуковими показниками і тяжкістю ураження гепатобіліарної системи застосовувався кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів кореляції (r), рангової кореляції Спірмена (ρ). Прогностичне значення біохімічних та ультразвукових параметрів печінки щодо ймовірності виникнення ураження гепатобіліарної системи при МВ з'ясовувалося за допомогою чутливості, специфічності та прогностичної цінності тестів.

Результати

З 2010 по 2020 роки було обстежено 108 хворих на МВ дітей віком 0–17 років. Розподіл хворих за віком і статтю виявив незначне переважаючі хлопчиків (53,7 %) і дітей дошкільного віку: 0–3 роки — 18,5 %, 4–6 років — 31,5 %, 7–9 років — 27,8 %, 10–17 років — 22,2 %.

Загальне клінічне обстеження виявило збільшення печінки від 1 до 5 см нижче від краю реберної дуги в 98 пацієнтів (90,7 %), з яких у 16 (14,8 %) відзначався гострий малорухоми край. У 32 дітей (29,6 %) печінка була щільною, горбистою поверхнею. У 8 дітей (7,4 %) спостерігалася збільшення селезінки від 1 до 7 см. При ультразвуковому дослідженні в більшості хворих (88,9 %) визначалися неоднорідність акустичної структури печінки, мозаїчність з дрібновогнищевими ділянками склерозування (67,4 %), розростання сполучної тканини, надлишковий розвиток сполучної тканини у воротах печінки й селезінки (25,9 %). Клінічні прояви ураження гепатобіліарної системи в дітей із МВ відрізнялися малосимптомним, латентним перебігом, а результати гематологічних і біохімічних досліджень не були інформативними для уточнення патологічних змін у паренхімі печінки. Діагностика структурних порушень виявилася можливою лише за допомогою сучасних методів візуалізації органа. Розподіл хворих на МВ дітей за ступенем вираженості фіброзу печінки за даними транз'єнтної еластографії (FibroScan, Echosens, France) був таким: F0 (відсутність фіброзу) — 76 пацієнтів (70,4 %), F1 (мінімальний фіброз) — 3 ди-

тини (2,8 %), F2 (помірний фіброз) — 5 дітей (4,6 %), F3 (виражений фіброз) — 8 дітей (7,4 %), F4 (цироз печінки) — 16 хворих (14,8 %). Отримані результати виявили відсутність фіброзу печінки в 70,4 % пацієнтів з МВ і наявність фібротичних змін різного ступеня тяжкості у 29,6 % хворих на МВ дітей (коливання медіани еластичності печінки становили від 5,9 до 49,0 кПа): у 16 дітей (14,8 %) виявлено мінімальний, помірний або виражений фіброз, у 16 дітей (14,8 %) — цироз печінки.

Подальший аналіз закономірностей ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей ґрунтувався на вивченні медико-біологічних факторів: вік хворого на МВ, стать дитини, наявність мутації $\Delta F508$ у гомозиготному або гетерозиготному стані в компаунді з іншими мутаціями.

При розподілі хворих на МВ за віком встановлено тенденцію прогресування патологічних змін у печінці зі збільшенням тривалості життя: серед дітей віком від 0 до 3 років ураження гепатобіліарної системи (фіброз F1-F4) відзначалося у 10 % (95% ДІ 3,14–23,14 %), серед дітей віком від 4 до 6 років — у 29,41 % (95% ДІ 13,74–44,25 %), серед дітей від 7 до 9 років — у 33,33 % (95% ДІ 16,17–49,82 %), серед дітей віком від 10 до 17 років — у 41,67 % (95% ДІ 22,25–61,74 %). Отримані дані свідчили про взаємозв'язок тяжкості біліарної патології при МВ із тривалістю захворювання.

Встановлено значне переважання осіб чоловічої статі серед хворих на МВ з ураженням гепатобіліарної системи: у 41,38 % хлопчиків (95% ДІ 29,29–54,70 %) і 15,38 % дівчат (95% ДІ 5,10–24,89 %) визначався фіброз (F1-F4). Шанси розвитку біліарної патології у хворих на МВ хлопчиків щодо дівчат становили 3,7 (95% ДІ 1,47–9,29), відносний ризик ураження печінки — 2,59 (95% ДІ 1,24–5,85). Чоловічу стать хворого на МВ слід розглядати як несприятливий прогностичний фактор щодо розвитку патологічних змін у печінці.

Проведений аналіз генотипів хворих на МВ виявив, що серед гомозигот за делецією $\Delta F508$ частота ураження гепатобіліарної системи становила 43,33 % (95% ДІ 30,47–55,52 %), серед гетерозигот з делецією $\Delta F508$ у компаунді з іншими мутаціями — 11,76 % (95% ДІ 1,07–22,92 %), серед хворих з мутаціями, відмінними від делеції $\Delta F508$, — 14,28 % (95% ДІ 4,17–32,17 %). Відношення шансів розвитку біліарної патології при МВ за наявності делеції $\Delta F508$ у генотипі становило 2,81 (95% ДІ 0,59–13,36), відносний ризик — 2,23 (95% ДІ 0,67–13,25). Мутацію гена МВ $\Delta F508$ варто враховувати при оцінці ймовірності ураження гепатобіліарної системи.

Визначення прогностичної цінності вивчених медико-біологічних факторів щодо розвитку фіброзу печінки при МВ виявило високу чутливість, середню специфічність і прогностичну цінність таких параметрів: вік хворого на МВ понад 6 років (0,63; 0,55 і 0,37 відповідно), чоловіча стать дитини (0,75; 0,55 і 0,41 відповідно), наявність у генотипі делеції $\Delta F508$ (0,88; 0,37 і 0,37 відповідно). Рекомендується використовувати запропоновані критерії для формування груп високого ризику розвитку гепатобіліарної патології у хворих на МВ дітей. Застосування сучасних технологій ферментного аналізу, інструментальних методів візуалізації з кількісною інтерпретацією еластичності паренхіми печінки стало основою створення диференційованої системи оцінки стану гепатобіліарної системи при МВ у дітей.

Проводилося вивчення активності ферментів АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЛДГ-5 залежно від ступеня фіброзу печінки (табл. 1).

Встановлено, що показники активності ферментів АЛТ та АСТ перебували в межах нормальних значень у хворих на МВ дітей з фіброзом F0-F3 і вірогідно підвищувалися при цирозі F4 ($p < 0,05$). Отже, стандартні біохімічні тести не дозволяли виявляти патологічні зміни печінки при МВ на ранніх стадіях.

Виявлено підвищення активності ЛФ, ГГТП та ізоферменту ЛДГ-5 у хворих на МВ, що вірогідно відрізнялося від показників здорових дітей ($p < 0,001$). Відзначено залежність збільшення концентрації ферментів ЛФ, ГГТП та ізоферменту ЛДГ-5 від ступеня фіброзу, максимальна активність спостерігалася при цирозі печінки ($p < 0,05$).

Отримані результати дозволили встановити залежність між підвищенням активності ЛФ, ГГТП і ЛДГ-5 і тяжкістю гепатобіліарної патології при МВ у дітей. Показники активності ЛФ $320,3 \pm 9,3$ (95% ДІ 295,2–345,4) од/л, ГГТП — $28,6 \pm 3,1$ (95% ДІ 22,2–35,0) од/л, ЛДГ-5 — $7,6 \pm 0,4$ (95% ДІ 5,5–9,7) % можуть свідчити про відсутність фіброзу печінки (F0) у хворих на МВ. Ферментна активність ЛФ $455,8 \pm 39,3$ (95% ДІ 384,4–527,2) од/л, ГГТП — $54,3 \pm 8,1$ (95% ДІ 36,8–71,8) Од/л, ЛДГ-5 — $23,0 \pm 1,8$ (95% ДІ 17,8–28,2) % дозволяє запідозрити фіброз (F1-F3) і визначає необхідність проведення транз'єнтної еластографії печінки. Збільшення активності ЛФ до $628,1 \pm 47,5$ (95% ДІ 541,4–714,8) од/л, ГГТП — до $128,3 \pm 21,2$ (95% ДІ 79,1–177,5) од/л, ЛДГ-5 — до $32,3 \pm 4,3$ (95% ДІ 22,5–42,1) % з високою вірогідністю свідчить про наявність цирозу печінки (F4) і є показанням для проведення еластографії з метою уточнення ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Таблиця 1. Активність ферментів сироватки крові у хворих на МВ дітей ($M \pm m$)

Стадія фіброзу	АЛТ, од/л	АСТ, од/л	ЛФ, од/л	ГГТП, од/л	ЛДГ-5, %
F0 (n = 76)	23,5 \pm 1,3	18,7 \pm 2,1	320,3 \pm 9,3	28,6 \pm 3,1	7,6 \pm 0,4
F1-F3 (n = 16)	28,7 \pm 4,7	29,5 \pm 2,4	455,8 \pm 39,3*	54,3 \pm 8,1*	23,0 \pm 1,8*
F4 (n = 16)	72,4 \pm 14,8**	69,6 \pm 2,8**	628,1 \pm 47,5**	128,3 \pm 21,2**	32,3 \pm 4,3**

Примітки: * — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F0 і F1-F3 ($p < 0,05$); ** — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F1-F3 і F4 ($p < 0,05$).

Вивчення параметрів поперечних розмірів печінки і діаметрів печінкових судин за даними ультразвукового сканування дозволило встановити, що прогресування патологічного процесу в гепатобіліарній системі у хворих на МВ дітей супроводжувалося збільшенням лівої частки печінки, причому більшому ступеню фіброзу відповідало значне збільшення розмірів частки ($p < 0,05$). Обернена залежність виявлялася між коефіцієнтом k , що визначається як співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки, і ступенем фіброзу: більшому ступеню фіброзу відповідало менше значення показника ($p < 0,05$). Максимальне збільшення лівої частки печінки та найменше значення коефіцієнта k , а також розширення діаметрів ворітної та селезінкової вен визначалися у хворих із цирозом печінки (табл. 2).

Отримані дані дозволяють обґрунтувати доцільність ультразвукової діагностики для виявлення патологічних змін у гепатобіліарній системі при МВ на різних стадіях розвитку. Визначення у хворої на МВ дитини збільшення лівої частки печінки на $19,4 \pm 1,1$ (95% ДІ 14,2–24,6) мм порівняно з віковими нормами, зниження коефіцієнта k (співвідношення правої та лівої часток печінки) до $1,30 \pm 0,08$ (95% ДІ 0,9–1,7) можуть свідчити про розвиток фіброзу F1–F3 і є показанням для проведення еластографії печінки. Збільшення лівої частки на $31,5 \pm 1,4$ (95% ДІ 24,9–38,1) мм понад відповідні вікові норми, значення коефіцієнта k $1,0 \pm 0,3$ (95% ДІ 0,5–1,5), розширення діаметра ворітної вени на $2,5 \pm 0,5$ (95% ДІ 1,4–3,6) мм і селезінкової вени на $1,9 \pm 0,3$ (95% ДІ 1,0–2,8) мм дозволяють запідозрити цироз печінки (F4) і визначають необхідність проведення еластографії з метою уточнення ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Вивчення прогностичної цінності запропонованих критеріїв ранньої діагностики фіброзу і цирозу печінки у хворих на МВ встановило, що найбільш високу прогностичну цінність мали показники ультразвукових параметрів печінки: збільшення лівої частки печінки (0,75), коефіцієнт k — співвідношення правої та лівої часток печінки (0,8), розширення діаметрів ворітної та селезінкової вен (0,88). Підтверджено також високу чутливість (0,94) і середню прогностичну цінність показників активності ферментів ЛФ, ГГТП та ізоферменту ЛДГ-5 сироватки крові.

Обговорення

Використання новітніх медичних технологій, застосування «агресивних» терапевтичних режимів і програм трансплантації у хворих на МВ дітей є

об'єктивною передумовою зростання частоти пізніх ускладнень захворювання. Ураження печінки з формуванням фіброзу і цирозу стає другою після легеневих ускладнень причиною смерті [1–4].

Поглиблене вивчення особливостей ураження гепатобіліарної системи було проведено у 108 хворих на МВ дітей. Клінічні прояви біліарної патології відрізнялися малосимптомним, латентним перебігом, а результати рутинних біохімічних досліджень не були інформативними для виявлення патологічних змін у паренхімі печінки. Діагностика структурних порушень вимагала сучасних методів візуалізації органа з визначенням ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Проведена транз'єнтна еластографія печінки (FibroScan, Echosens, France) показала відсутність фіброзу в 70,4 % пацієнтів з МВ і наявність фібротичних змін різного ступеня тяжкості у 29,6 % хворих на МВ дітей (коливання медіани еластичності печінки становили від 5,9 до 49,0 кПа), з них у половини (14,8 %) був виявлений цироз печінки. Отримані нами результати свідчать про високу частоту (у кожного третього хворого) біліарної патології при МВ, яка може зумовити летальний кінець захворювання, що збігається з даними попередніх досліджень [3–6].

Аналіз закономірностей ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей дозволив виділити й обґрунтувати використання певних медико-біологічних факторів (вік хворого на МВ, стать дитини, наявність мутації F508) як критеріїв прогнозу щодо розвитку фіброзу і цирозу печінки.

Встановлено тенденцію прогресування патологічних змін у печінці зі збільшенням тривалості життя хворого: ураження гепатобіліарної системи відзначалося в 10 % дітей віком 0–3 роки, у 29,41 % дітей віком 4–6 років, у 33,33 % дітей віком 7–9 років і 41,67 % дітей віком 10–17 років. Отримані дані підтверджують взаємозв'язок тяжкості біліарної патології при МВ із тривалістю захворювання і посилення патологічних змін у печінці зі збільшенням віку хворого. Результати збігаються з літературними даними щодо зростання частоти й тяжкості ураження гепатобіліарної системи при МВ зі збільшенням тривалості життя хворого [5–8].

Виявлено значне переважання осіб чоловічої статі серед хворих на МВ з ураженням гепатобіліарної системи: у 41,38 % хлопчиків і 15,38 % дівчат визначався фіброз F1–F4. Отже, ураження печінки при МВ значно частіше розвивається в хлопчиків, ніж у дівчат.

Таблиця 2. Збільшення поперечних розмірів печінки і діаметрів печінкових вен у хворих на МВ дітей ($M \pm m$)

Стадія фіброзу	Збільшення правої частки печінки, мм	Збільшення лівої частки печінки, мм	Коефіцієнт k — співвідношення часток печінки	Розширення ворітної вени, мм	Розширення селезінкової вени, мм
F0 (n = 76)	$0,40 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,1$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
F1–F3 (n = 16)	$4,8 \pm 1,1^*$	$19,4 \pm 1,1^*$	$1,30 \pm 0,08^*$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
F4 (n = 16)	$0,20 \pm 0,02$	$31,5 \pm 1,4^{**}$	$1,0 \pm 0,3^{**}$	$2,5 \pm 0,5^{**}$	$1,9 \pm 0,3^{**}$

Примітки: * — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F0 і F1–F3 ($p < 0,05$); ** — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F1–F3 і F4 ($p < 0,05$).

Шанси розвитку біліарної патології у хворих на МВ хлопчиків щодо дівчат становили 3,7 (95% ДІ 1,47–9,29), відносний ризик ураження печінки — 2,59 (95% ДІ 1,24–5,85). Чоловіча стать хворого на МВ є несприятливим прогностичним фактором розвитку патологічних змін у печінці. Отримані результати збігаються з даними деяких авторів про високу частоту ураження гепатобіліарної системи в осіб чоловічої статі та формування цирозу печінки переважно в хлопчиків [3, 5].

Підтверджено високу частоту ураження гепатобіліарної системи серед гомозигот за делецією $\Delta F508$ (43,33 %) порівняно з гетерозиготами з делецією $\Delta F508$ у компаунді з іншими мутаціями (11,76 %) і серед хворих з мутаціями, відмінними від делеції $\Delta F508$. Відношення шансів розвитку біліарної патології при МВ за наявності делеції $\Delta F508$ становило 2,81 (95% ДІ 0,59–13,36), відносний ризик — 2,23 (95% ДІ 0,67–13,25). Відомо, що серед вивчених мутацій гена МВ немає специфічної, що викликає розвиток патологічного процесу в печінці [5, 6]. Однак за наявності в генотипі хворого на МВ делеції $\Delta F508$ слід враховувати високу ймовірність ураження гепатобіліарної системи.

Прогресування патологічних змін у гепатобіліарній системі при МВ супроводжувалося підвищенням активності ферментів ЛФ, ГГТП, ЛДГ-5 сироватки крові, виявлено пряму залежність збільшення їх концентрації від ступеня фіброзу F1-F4 ($p < 0,05$). Визначення у хворого на МВ підвищеної активності ЛФ, ГГТП і ЛДГ-5 може свідчити про розвиток біліарної патології і є показанням до проведення транзйентної еластографії з уточненням ступеня фіброзу. Отримані дані збігаються з результатами наукових досліджень [11–13, 16].

Прогресування біліарної патології у хворих на МВ супроводжувалося збільшенням лівої частки печінки, зменшенням коефіцієнта k — співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки; виявлено залежність цих відхилень від ступеня фіброзу F1-F4 ($p < 0,05$), що збігається з повідомленнями деяких науковців [16, 17]. Визначення у хворого на МВ збільшення лівої частки печінки, зменшення коефіцієнта k — співвідношення правої та лівої часток дозволяє запідозрити розвиток фіброзу і є показанням до проведення транзйентної еластографії для уточнення ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Висновки

Рання діагностика ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей полягає у визначенні підвищеної активності ферментів ЛФ, ГГТП і ЛДГ-5, змін ультразвукових параметрів печінки (збільшення лівої частки, зниження коефіцієнта k — співвідношення правої та лівої часток, розширення ворітної та селезінкової вен) та уточненні ступеня фіброзу печінки за допомогою транзйентної еластографії FibroScan за шкалою METAVIR. Вік хворої на МВ дитини понад 6 років, чоловіча стать і наявність у генотипі делеції $\Delta F508$ визначають високу ймовірність ураження гепатобіліарної системи.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР ОНМедУ «Роль біопсихосоціальних факторів у формуванні клініко-психологічних особливостей дітей з хронічною патологією та гіперкінетичними розладами» (номер держреєстрації 0101U0016523) та «Оптимізація ведення дітей з ендокринними та соматичними захворюваннями в системі первинної педіатричної допомоги на основі моніторингу показників психофізичного розвитку, психоемоційного стану та якості життя» (номер держреєстрації 0121U100238).

References

1. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3):522–6. doi: 10.1183/09031936.00099506.
2. Colombo C, Zazzeron L, Lanfranchi C, Daccò V. Liver Disease in Cystic Fibrosis. In: Floreani A, eds. *Diseases of the Liver and Biliary Tree*. Cham: Springer; 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65908-0_6.
3. Thavamani A, Sankararaman S, Sferra T. Association between cystic fibrosis—related liver disease, mortality, and disease burden in children. *J Cyst Fibros*. 2022;21S2:113–114. doi: 10.1016/s1569-1993(22)00883-9.
4. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;14(8):1207–1215.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.041.
5. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Nov;13(6):529–36. doi: 10.1097/MCP.0b013e3282f10a16.
6. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29–36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
7. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):585–92. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.003.
8. Rowland M, Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Nov;17(6):461–6. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834b7f51.
9. Pereira TN, Lewindon PJ, Smith JL, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J Hepatol*. 2004 Oct;41(4):576–83. doi: 10.1016/j.jhep.2004.06.032.
10. Wunsch E, Krawczyk M, Milkiewicz M, et al. Serum Autotaxin is a Marker of the Severity of Liver Injury and Overall Survival in Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Sci Rep*. 2016 Aug 10;6:30847. doi: 10.1038/srep30847.
11. Leung DH, Khan M, Minard CG, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1576–83. doi: 10.1002/hep.28016.
12. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct;45(4):443–50. doi: 10.1097/MPG.0b013e31812e56ff.
13. Cook NL, Pereira TN, Lewindon PJ, Shepherd RW, Ramm GA. Circulating microRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of liver dis-

ease in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Feb;60(2):247-54. doi: 10.1097/MPG.0000000000000600.

14. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289-93. doi: 10.1002/hep.510240201.

15. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Dec;29(12):1705-13. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.

16. Leung DH. Hepatic fibrosis scores and serum biomarkers in pediatric hepatology. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2017 May 26;9(5):125-130. doi: 10.1002/cld.634.

17. Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013 Sep;12(5):431-9. doi: 10.1016/j.jcf.2012.12.013.

Отримано/Received 13.04.2023

Рецензовано/Revised 04.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.05.2023 ■

Information about authors

Yuliia Tsyunchyk, MD, Associate Professor, Department of family medicine and polyclinic therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: tsyunchyk@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-8048-234X>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out within the framework of the research project of Odesa National Medical University "The role of biopsychosocial factors in the formation of clinical and psychological characteristics of children with chronic pathology and hyperkinetic disorders" (state registration number 0101U0016523) and "Optimizing the management of children with endocrine and somatic diseases in the system of primary pediatric care based on monitoring of psychophysical development indicators, psychoemotional state and quality of life" (state registration number 0121U100238).

Y.G. Tsyunchyk

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The early diagnosis of hepatobiliary lesions in children with cystic fibrosis

Abstract. Background. An increase in life expectancy of patients with cystic fibrosis contributes to the formation of severe pathology of the hepatobiliary system, leading to the development of fatal biliary cirrhosis. The purpose was to prospectively assess the predictive value of a combination of serum liver enzymes, ultrasound liver parameters and transient elastography for diagnosis of clinically significant liver fibrosis. **Materials and methods.** We enrolled 108 children aged 0–17 years with cystic fibrosis. The fibrosis stage was determined using transient elastography on FibroScan® 502 (Echosens, France). The activity of enzymes (alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase-5), ultrasound parameters of the liver at different stages of liver fibrosis have been investigated. **Results.** Liver fibrosis of varying severity was detected in 29.6 % of patients with cystic fibrosis (liver elasticity ranged from 5.9 to 49.0 kPa). Li-

ver cirrhosis was observed in 14.8 % of children with cystic fibrosis. The dependence of an increase in the activity of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase-5 and an enlargement of the left lobe of the liver, a reduction in the k ratio of the sizes of the right and left lobes of the liver on the degree of fibrosis F1-F4 ($p < 0.05$) was found. **Conclusions.** The combined use of transient elastography FibroScan with increased activity of the alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase-5 and changing of ultrasound liver parameters could be used for early diagnosis of hepatobiliary lesions in cystic fibrosis. The age of a patient with cystic fibrosis over 6 years old, male gender and the presence of $\Delta F508$ deletion in the genotype have a high positive predictive value for liver fibrosis and cirrhosis.

Keywords: children; cystic fibrosis; hepatobiliary system; liver fibrosis; cirrhosis